



UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine

Clinique Médicale.

Directeur: Professeur M. ROCH

Des manifestations anaphylactiques provoquées par l'Insuline

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR
WLADIMIR BISCHLER

Thèse N° 1192

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1926

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine
Clinique Médicale.
Directeur: Professeur M. ROCH

**Des manifestations
anaphylactiques
provoquées par l'Insuline**

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

PAR

WLADIMIR BISCHLER

Thèse N° 1192

GENÈVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS
1926



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Qu'il nous soit permis au début de ce travail, d'exprimer toute notre reconnaissance à Monsieur le Professeur M. Roch pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné ; que Monsieur le Docteur S. Katzenelbogen, privat-docent, chef de laboratoire à la Clinique médicale, soit assuré de notre profonde gratitude pour l'excellence de ses conseils et la bienveillance avec laquelle il a dirigé nos recherches.

L'anaphylaxie.

Le terme d'anaphylaxie, signifiant absence de protection, fut créé en 1902 par Richet et Portier pour désigner la propriété qu'ont certaines substances de rendre l'organisme plus sensible à leur action. Ces deux auteurs constataient qu'une injection de toxine d'actinies, faite à des chiens qui avaient reçu 2 à 3 semaines auparavant des inoculations de la même toxine à doses égales ou même supérieures sans présenter aucun trouble, déterminait aussitôt des accidents graves amenant le plus souvent la mort au bout de peu de temps.

Ces accidents, baptisés du nom de choc anaphylactique à cause de leur brusquerie, s'observent avec le plus de netteté chez le cobaye, qui est l'animal de choix pour l'étude de l'anaphylaxie. Aussi étudierons-nous sur lui les phénomènes anaphylactiques en détail.

Voici un cobaye qui a reçu par voie sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ cc de sérum de cheval ; après deux à trois semaines durant lesquelles l'animal n'a présenté aucun trouble, une injection de la même substance, faite à la même dose, par voie intraveineuse, intracardiaque ou rachidienne, provoque l'apparition des symptômes suivants : l'animal est agité, se gratte fortement, puis il se couche sans pouvoir se relever, il vomit en même temps qu'il émet des urines et des matières fécales, sa pression artérielle et sa température baissent fortement, le rythme cardiaque est très rapide, la respiration devient pénible, l'animal est d'abord ataxique, puis pris de convulsions, enfin il est complètement paralysé et meurt en état d'asphyxie prononcée.

Ces symptômes sont à peu près les mêmes si l'on injecte un sérum d'une autre origine ou bien certaines substances

albuminoïdes ; l'augmentation de la dose ne les rend pas toujours plus violents. En revanche, l'intensité des phénomènes dépend davantage du mode d'administration et de l'espèce animale.

Des observations analogues d'hypersensibilité chez l'homme et l'animal vis-à-vis de certaines substances comme le sérum, les toxines, les albumines, avaient été enregistrées avant Richet, mais c'est lui qui le premier se rendit compte qu'on était en présence d'un phénomène nouveau.

En effet, il ne s'agissait nullement d'une simple intoxication par action cumulative, puisque comme les travaux ultérieurs (Arthus, Rosenau et Anderson, Otto) n'ont pas tardé à le montrer, le phénomène de Richet peut être provoqué chez n'importe quel animal par réinjection d'une substance albuminoïde quelconque, sérum, lait, blanc d'œuf, extraits d'organes, microbes, toxines ; on a enregistré des troubles anaphylactiques avec des cristalloïdes, tels que la quinine et l'antipyrine, mais ceci est plutôt exceptionnel.

Comme Richet l'a établi, pour produire le choc il suffit de réaliser les conditions suivantes :

1. Une injection première dite préparante ou sensibilisante, d'un antigène, protéine quelconque.
2. Une période d'incubation, d'une quinzaine de jours en moyenne.
3. Une seconde injection, dite déchaînante, de la même substance.

Enfin Richet a attiré l'attention sur la très grande spécificité du phénomène anaphylactique.

Arthus, étudiant l'anaphylaxie chez le lapin, a observé un phénomène qu'il n'a pas retrouvé chez d'autres animaux ; au lieu de la seconde injection sous-cutanée, il se produit une tuméfaction, une rougeur (accompagnées de catarrhe des muqueuses), aboutissant quelquefois à la gangrène. C'est ce qu'il a appelé l'*anaphylaxie locale*. Ces phénomènes sont d'autant plus intéressants que nous en retrouverons d'analogues chez l'homme.

Toutes ces études n'intéressent d'abord que les physio-

logistes ; mais dès 1903, Pirquet et Schick attirent l'attention des cliniciens sur les rapports qu'ils avaient constatés entre les phénomènes anaphylactiques et les accidents observés depuis longtemps dans la sérothérapie (maladie sérique). Ils firent remarquer que ceux-ci surviennent le plus souvent après la seconde injection sérique, ce qui leur a fait supposer qu'ils résultent d'une sensibilisation de l'individu au sérum par l'injection primaire.

Les réactions sériques, qui consistent surtout en urticaire, oedèmes, érythème, éruptions variées, arthralgie, peuvent survenir immédiatement $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ heure après la seconde injection, mais le plus souvent ces phénomènes sont tardifs (7-10 jours après la première injection) et de nature bénigne.

Les troubles anaphylactoïdes survenant après la première injection sérique doivent être attribués, de même que les accidents idiosyncrasiques, à une hypersensibilité individuelle préexistante.

En effet, Kurt Behne a constaté la présence d'anticorps contre la caséine dans les sérums de 176 personnes qui n'avaient jamais reçu d'injections de caséine.

Enfin, on reconnaît une pathogénie anaphylactique à certaines affections, telles que l'asthme, la fièvre des foins, l'urticaire, l'oedème angioneurotique, entre autres.

La notion d'anaphylaxie a en outre donné naissance à deux méthodes thérapeutiques spéciales : celle de la désensibilisation et celle du traitement par le choc.

En inoculant à l'organisme sensibilisé contre un antigène quelconque des doses successivement croissantes de cet antigène, on arrive à réaliser la désensibilisation plus ou moins parfaite et à prévenir ainsi les accidents anaphylactiques.

A l'encontre de ce procédé thérapeutique, on provoque dans certains cas, intentionnellement, des troubles analogues à ceux du choc anaphylactique, par l'injection intra-veineuse d'un sérum, d'une protéine ou d'une substance colloïdale quelconque.

Les perturbations du milieu humoral qui en résultent amènent dans les cas heureux une évolution favorable de la maladie.

Mais ces troubles anaphylactoïdes, si utiles dans certains cas, peuvent d'un autre côté n'être que des incidents fâcheux au cours du traitement, comme cela s'observe dans la séro-vaccino et protéinothérapie.

Ayant observé dans le service de notre Maître, le Professeur Roch, chez une malade soumise à l'insuline, des troubles analogues, il nous a paru intéressant d'en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

L'insuline et le traitement du diabète.

Historique.

On sait que l'idée du nouveau traitement actuel du diabète par l'insuline, introduit dans la thérapeutique par Bantig et Best, repose sur les constatations anatomo-cliniques déjà anciennes de Lanceraux, qui fut le premier à attirer l'attention sur le rapport existant entre le diabète, dit maigre, et les lésions du pancréas. Mais ce fut surtout la démonstration expérimentale de ce fait par V. Mehring et Minkowski qui fut le point de départ des travaux ultérieurs ; ces auteurs observèrent en effet chez des chiens dépancréatisés l'apparition d'un diabète grave, absolument comparable à celui que nous voyons en clinique (1889). A la suite de ces premières études, Laguesse émit (1893) l'hypothèse de la localisation de l'hormone glycorégulateur dans les îlots de Langerhans (d'où le nom d'insuline donné plus tard par Schaefer) (1921).

Cette hypothèse devait recevoir, une trentaine d'années après, une éclatante confirmation par les travaux de Macleod sur certains poissons (*Myoxicéphalus scorpius*, et *Zoophilus piscatorius*) chez lesquels le tissu pancréatique acineux peut être séparé des îlots de Langerhans ; en faisant des extraits de chacune de ces deux parties pancréatiques et en les injectant à des animaux diabétiques, cet auteur réussit à montrer que seul l'extrait des îlots exerce une action sur le métabolisme, tandis que le reste de la glande se montre absolument inactif.

A la suite des travaux de Mehring et Minkowski, de Laguesse et autres, de nombreux essais furent tentés pour isoler l'hormone du pancréas afin de l'utiliser dans les cas d'insuffisance de cette glande. Mais soit préparation défectueuse, soit parce qu'on l'administra uniquement per os

(on sait que l'hormone est entièrement digérée dans l'intestin), toutes ces tentatives furent infructueuses.

Ce ne fut qu'en 1907 que Zuelzer, en collaboration avec Dohrn et Marxer, au cours de ses études sur l'action antagoniste du pancréas et de la surrénale, est arrivé à obtenir un extrait pancréatique actif ; l'administration par voie sous-cutanée de cet extrait aux animaux rendus diabétiques par extirpation du pancréas ou par l'injection d'adrénaline, provoqua un fort abaissement de la glycémie, une diminution de la glycosurie et la disparition momentanée des corps cétoniques de l'urine ; somme toute, l'action de ce produit était identique à celle de l'insuline actuelle. Ces données expérimentales furent confirmées en clinique par Forschbach qui utilisa dès 1909 l'extrait de Zuelzer dans le diabète humain. Il est à remarquer que Zuelzer, qui n'avait pourtant étudié son produit que sur un nombre restreint de cas, formula pour l'emploi de son produit les mêmes indications qui font aujourd'hui loi dans l'insulinothérapie.

Malheureusement l'extrait obtenu par les auteurs allemands n'était pas assez pur et provoquait chez l'homme comme chez l'animal des réactions secondaires fâcheuses, telles que frissons, transpirations, température élevée ; aussi fut-il abandonné par ses protagonistes eux-mêmes.

Ces recherches furent reprises plus tard par plusieurs auteurs, mais ce n'est qu'en 1922 que deux jeunes Canadiens, Bantig et Best, obtinrent des résultats probants. Avec leurs collaborateurs ils isolèrent pratiquement l'hormone, que Schaefer avait précédemment baptisée du nom d'insuline. Les recherches expérimentales et cliniques entreprises dans les années suivantes déterminèrent son mode de préparation et d'administration, établirent son action sur les malades et en posèrent les indications.

Remarquons entre parenthèses que l'insuline peut être obtenue avec d'autres organes, tels que le foie, la rate, le thymus, la musculature et même à partir des végétaux. Toutefois, les quantités obtenues à partir de ces tissus d'o-

rigine animale ou végétale sont si minimes que seul le pancréas entre en ligne pour sa fabrication. Pour celle-ci, les auteurs canadiens, supposant que le produit de la sécrétion externe du pancréas inactive l'hormone glycorégulateur, une fois mis en contact avec lui, cherchèrent d'abord à séparer les îlots de Langerhans du reste de la glande et en firent des extraits alcooliques. Ils se servirent dans ce but du pancréas de fœtus, qui ne contient que du tissu endocrinien, ou bien ils ligaturèrent les canaux excréteurs du pancréas, ce qui amena l'atrophie du tissu acineux et ne laissa intact que les îlots.

Aujourd'hui on est revenu de ces idées et on a simplifié les procédés. Comme autrefois Zuelzer, on fait des extraits à partir de l'organe entier.

Unité. — La composition chimique de l'hormone n'étant pas connue, on a recours pour en déterminer le pouvoir hypoglycémiant à la méthode biologique. Primitivement on prenait pour unité la quantité qui, injectée sous la peau d'un lapin de 2 kg. à jeun, abaissait le taux du sucre dans le sang au-dessous de 0,045 %₁₀₀ ; à ce taux l'animal présente des convulsions auxquelles il succombe le plus souvent. Actuellement, en clinique, on emploie comme unité le tiers de l'unité primitive.

Le mode d'action de l'insuline. -- L'action de l'insuline s'exerce sur le métabolisme des hydrocarbonés, des graisses et des albumines; elle diminue ou fait disparaître la glycosurie, abaisse la glycémie, même chez l'homme sain ; de plus elle fait diminuer la lipémie et les corps cétoniques dans l'urine et dans le sang. Enfin, à l'inverse de l'adrénaline dont elle est l'antagoniste, elle déprime la tension artérielle et ralentit le cœur, mais ces dernières actions sont moins importantes.

En ce qui concerne le mode d'action de l'insuline sur le métabolisme hydrocarboné, on en a donné plusieurs explications :

1. Les auteurs canadiens ont d'abord soutenu qu'il s'a-

gissait d'une augmentation des combustions: en effet, on a constaté qu'après l'administration de l'insuline il y a élévation du quotient respiratoire et une augmentation du dégagement du CO_2 expiré. Mais étant donné que la quantité d'oxygène inspiré en même temps n'augmente pas dans la proportion correspondante, cette interprétation ne paraît pas exacte.

2. On a ensuite admis que le glycose était accumulé sous forme de glycogène dans le foie. En fait, on a observé une augmentation du glycogène hépatique de 1 à 10% sous l'influence de l'insulinothérapie. De plus il y aurait une surproduction d'acide lactique aux dépens du glycose, ce qui amènerait une diminution des corps cétoniques, parfois intermédiaires dans le métabolisme des graisses (Sahli).

3. Enfin Winter et Smith ont supposé que le glycose qui dans le diabète se trouve accumulé sous une forme inutilisable serait transformé en produit assimilable.

Il en serait de même du glycose provenant de la désassimilation des albumines (Gigon).

Mode d'administration et dosage. — Le traitement du diabète par l'insuline doit être conduit prudemment et individualisé selon les cas.

Dans le mode d'administration et de dosage il faut tenir compte de l'intensité de la glycosurie et de la glycémie, de la présence et du taux des corps cétoniques dans l'urine, et bien entendu, du poids du malade, de son état général, ainsi que des complications éventuelles.

Nous devons aussi songer que le diabète peut être d'origine rénale, car dans ce cas la glycosurie n'est point en rapport avec la glycémie et l'insuline est absolument contre indiquée.

L'application de l'insuline se fait par la voie parentérale, le plus souvent sous-cutanée et dans les cas urgents par voie intraveineuse. Ainsi dans les cas de diabète modéré, on injecte le médicament sous la peau une à deux fois par jour, une $\frac{1}{2}$ à 1 heure avant les repas, car

c'est au bout d'1 $\frac{1}{2}$ à 2 heures que l'action de l'insuline est la plus intense et que l'hyperglycémie post-prandiale est la plus forte.

En ce qui concerne le dosage, il est bon de se guider d'après cette notion généralement admise qu'une unité d'insuline abaisse la glycosurie de 1 à 2 gr. ; ceci permet d'ajouter à la diète 2 gr. d'hydrate de carbone par unité d'insuline. On commence par donner 1-3 unités 1 à 2 fois par jour, puis on augmente les doses en cherchant à donner autant d'unités qu'il est nécessaire pour qu'une diète, représentant 2000 à 2500 calories, puisse être tolérée ; dans les cas de gravité moyenne, il suffit de donner 10-30 unités par jour.

En cas de coma, ou de menace de coma, où il faut agir promptement, on fait des injections intraveineuses de 10 à 20 unités toutes les 1 à 2 heures, jusqu'à 100 unités et davantage par 24 heures.

Actions secondaires. — L'insulinothérapie peut avoir des effets secondaires fâcheux qui tiennent à trois ordres de causes:

1. L'homme comme l'animal présente parfois des troubles provenant de l'hypoglycémie due à l'administration d'une forte quantité d'insuline. En premier lieu le malade ressent de l'inquiétude, de la faiblesse générale avec tremblements, anxiété, sensation de faim, puis si le taux descend au-dessous de 0,7 ‰ , on observe des transpirations profuses, des troubles vasomoteurs (rougeur et pâleur de la face), de la diarrhée, des vomissements, de la tachycardie, des vertiges ; enfin, entre 0,03 et 0,05 ‰ , de l'agitation, de la diplopie, de la dysarthrie, du délire et un état subcomateux (Fletcher et Campbell). L'intensité de ces troubles n'est pas toujours en rapport avec le taux de la glycémie ; c'est-à-dire qu'on a vu des symptômes graves avec un taux de glycémie relativement élevé, tandis que dans d'autres cas, il n'y avait que des troubles peu marqués avec une forte hypoglycémie. On combat ces accidents par l'ad-

ministration de glycose ou de lévulose par voie intraveineuse ou digestive sous une forme quelconque : injections glycosées, ingestion de jus d'orange, d'aliments sucrés ; enfin par une injection d'adrénaline à 1^{re} : c'est pour ne pas courir les risques de provoquer des troubles hypoglycémiques que dans les cas de coma, où on est obligé d'injecter par la voie intraveineuse de fortes doses d'insuline, il est recommandable de faire en même temps des injections glycosées : elles préviennent les troubles susmentionnés et ont en même temps une bonne action sur l'abaissement du taux des corps cétoniques. En outre il ne faut pas s'acharner à vouloir faire disparaître complètement le sucre de l'urine, car à ce moment pourraient survenir des troubles d'hypoglycémie. Malgré toutes ces précautions, on a signalé des cas de mort attribuée à l'hypoglycémie (Woodyatt).

2. Moins graves, et aussi beaucoup plus rares sont les troubles anaphylactoïdes au cours de l'insulinothérapie. Il s'agit des cas présentant une sensibilité spéciale au médicament qui se manifeste quelques jours après la première injection par des accidents rappelant la maladie sérique ; ce sont des troubles soit locaux, soit plus rarement généraux.

Des cas pareils ont été signalés dans la littérature (Wilder et Boothby ; Geyelin, Lereboullet, Lelong et Frossard). Nous décrirons plus loin en détail celui d'une malade observée à la Clinique médicale de Genève, dans le service du Professeur Roch.

3. Enfin l'insuline peut provoquer, indépendamment de toute réaction protéinique, des œdèmes plus ou moins généralisés. La pathogénie en est encore assez obscure. Sont-ils dus à un abaissement de la perméabilité rénale ? ou à une rétention de glycose ou de glycogène ? ou enfin à un trouble d'échange osmotique des sels ? Toujours est-il qu'il faut y songer quand on constate au cours d'un traitement avec l'insuline une augmentation plus ou moins considérable du poids.

Indications. — Quant aux indications de l'insulinothérapie, n'oublions pas tout d'abord que dans beaucoup de cas la diète seule suffit et que souvent nous pouvons nous contenter, au début du moins, du régime, quitte à recourir à l'insuline si l'état reste stationnaire ou empire. L'insuline ne guérit pas le diabète ; son action est momentanée et le traitement doit être prolongé pour être efficace. En aucun cas, elle ne saurait remplacer la diète, mais le traitement insulinique collabore avec elle. Ce n'en est pas moins un précieux médicament qui permet un régime plus large, tout en ne faisant pas courir le risque de l'augmentation de la glycosurie ou de l'acidose ; il fait monter le poids du malade, relève l'état général et la résistance de l'organisme, augmente la tolérance alimentaire.

Quand il s'agit d'un coma ou d'un état subcomateux, de diabète avancé avec acidose ne cédant pas à la diète, dans les cas de complications, telles que prurit, gangrène, névrite, etc., l'insulinothérapie est tout indiquée ; elle est aussi à conseiller si une opération est nécessaire chez un diabétique. Dans des cas semblables, l'insuline permet de prolonger la vie et même de rétablir jusqu'à un certain point des malades que le régime seul était incapable de sauver. On a aussi signalé des observations de malades qui ont pu être considérés comme complètement guéris. D'autres ont finalement succombé par suite d'infections secondaires que l'insuline n'a évidemment pas pu faire disparaître ; d'autre part, on a signalé des cas, assez rares il est vrai, réfractaires à l'insuline.

La cessation de l'insulinothérapie, quand on juge le malade suffisamment rétabli pour se maintenir avec la diète uniquement, doit être graduelle. Il faut diminuer les doses unité par unité, car il existe des observations où les malades ont payé de leur vie la suppression brusque de l'insulinothérapie (Allen et Sherril; Elliot et Joslin).

Il existe aussi des malades qui ne peuvent subsister que grâce à ce médicament, comme des cardiaques avec la digitale.

Observations.

OBSERVATION PERSONNELLE

Femme de 44 ans, entrée dans le service du Prof. Roch au mois de novembre 1923, avec le diagnostic diabète.

Antécédents héréditaires. — La mère de la malade est morte de diabète à 35 ans, ainsi qu'un frère à 7 ans. Une sœur souffre depuis longtemps d'asthénie de cause inconnue, un frère est très nerveux et un autre est faible de santé à la suite de deux atteintes de pleurésie.

Antécédents personnels. — La malade même s'est très bien portée jusqu'à l'âge de 20 ans. Dès ce moment elle commence à maigrir, à perdre des forces. Mariée elle n'eut qu'un enfant qui est toujours chétif et souffrant.

Il y a trois ans elle eut un goître qui a cédé en 15 jours, aux frictions faites avec un liquide fourni par un herboriste. Mais déjà pendant les derniers jours du traitement, elle commença à avoir une faim et une soif très vives, à uriner beaucoup. Un examen de l'urine fait en ce moment, décèle la présence de 69 grammes de glycose dans l'urine de 24 heures. Depuis elle a suivi un régime assez sévère, sans toutefois faire disparaître la glycosurie qui est actuellement à 100 gr. par 24 heures.

A l'examen objectif, la malade ne présente que peu de signes particuliers : un sommet pulmonaire droit submat, des réflexes exagérés, la quantité d'urine par 24 heures est de 2250 cc, la glycosurie de 102 gr., la glycémie de 2,66 %₁₀₀ ; enfin l'urine contient beaucoup de corps cétoniques.

On met d'abord la malade au régime strict sans hydrate de carbone pendant une quinzaine de jours, ce qui amène immédiatement une amélioration sensible : baisse graduelle, quoique irrégulière de la quantité d'urine jusqu'à 1300-1400 cc. par jour, avec des oscillations, diminution lente et progressive de la glycosurie jusqu'à 55, puis 30, enfin 25 gr. L'acidose tend également à disparaître : on ne trouve plus d'acétone, mais seulement un peu d'acide diacétique et oxybutyrique dans l'urine.

Quant à la glycémie, sa baisse est beaucoup plus lente, mais constante ; au bout de la première semaine elle est descendue à 1,96 %₁₀₀, puis 8 jours après elle est de 1,81 %₁₀₀.

Mais dès que pour réalimenter la malade, on ajoute à son régime quotidien un peu d'hydrates de carbone (50-60 gr.) l'amélioration s'arrête, la situation tend même à empirer : la diurèse remonte vers 2000-2300 cc.; la glycosurie de 24 heures oscille de nouveau entre 70 et 80 gr., la glycémie est au 20^{me} jour, de 2,20 ‰; enfin l'acidose a tendance à augmenter.

Aussi on décide le 22^{me} jour d'instituer le traitement insulinién. On injecte environ 30 unités par jour. Cette thérapeutique a d'abord beaucoup de succès en permettant d'augmenter la ration hydrocarbonée. La quantité d'urine baisse de nouveau et reste entre 1300 et 1500 cc.; la glycosurie diminue et tombe de 75 gr. à 20 gr. Le taux de la glycémie redescend à 1,7 ‰ au bout d'une huitaine de jours.

L'acidose diminue également sans jamais disparaître complètement : le taux des corps cétoniques dans l'urine qui était de 5,03 ‰ au début, n'est plus que de 1,36 ‰ après 8 jours d'insulinothérapie : la quantité d'acide diacétique baisse de 1,98 ‰ à 0,46 ‰ et celle d'acide oxybutyrique de 3,05 à 0,105 ‰.

Une semaine après l'institution du traitement insulinién, on voit apparaître aux endroits d'injections récentes et anciennes des placards rouges, empâtés, indurés, très douloureux au toucher et spontanément.

On se voit obligé d'interrompre le traitement insulinién ; les troubles cutanés n'ont cédé petit à petit qu'au bout de 10 jours aux applications chaudes.

La suppression brusque de l'insulinothérapie a eu pour résultat l'aggravation de tous les symptômes de diabète, qui au bout de 10 jours sont, malgré un régime sévère, aussi prononcés qu'au début.

La diurèse remonte lentement à 1700, 2000, 2400 et se stabilise près de 2250. La glycosurie qui était restée à 20 gr. avec l'insuline remonte très rapidement à 80, 90, 100 gr. Il en est de même de la glycémie qui est 6 jours après la cessation du traitement insulinién de nouveau à 2,58 ‰. L'acidose enfin s'accroît, le taux des corps cétoniques dans l'urine remonte à 1,32 ‰ puis à 4,22 ‰.

C'est dans cet état d'acidose grave que la malade quitte le service 10 jours après l'institution de l'insulinothérapie. Elle meurt chez elle deux mois après sa sortie de l'hôpital.

En résumé, il s'agit d'une femme atteinte de diabète avec dénutrition et acidose. L'insulinothérapie a eu rapidement un excellent effet sur le métabolisme hydrocarboné et sur l'acidose.

Malheureusement, les troubles protéiniques survenus le 8^{me}

jour de l'administration de l'insuline et faisant souffrir la malade nous font arrêter, sur ses instances, le traitement. Aussitôt l'état antérieur au traitement se réinstalle et prend une allure encore plus grave.

OBSERVATION II

(Lereboullet, Lelong et Frossard).

Il s'agit d'une fillette de 4 ans qui souffrait depuis quelque temps de faiblesse générale, d'amaigrissement, de paresse intellectuelle avec changement de caractère : puis l'appétit devient mauvais, la soif est vive et on note une polyurie notable.

A l'hôpital on constate tous les symptômes d'un diabète infantile grave : 96 gr. de glycose dans l'urine de 24 heures ; un taux de glycémie élevé, 3^e/₁₀₀ ; une acidose marquée. On décida d'instituer immédiatement le traitement à l'insuline. En fait celui-ci amène presque aussitôt une amélioration sensible : amendement des symptômes subjectifs, diminution de la glycosurie et de la glycémie, disparition presque complète de l'acétonurie.

Comme il y a dans le service un certain nombre de cas de rougeole et de diphtérie, on fait à la petite malade des injections préventives de sérum antirougeoleux et antidiphtérique. Peu de jours après, on remarque l'apparition d'une urticaire généralisée, mais fugace, d'érythèmes et d'œdèmes qui ont la tendance à se généraliser et à persister. Le poids augmente assez sensiblement ; il y a de l'albuminurie. L'état général s'aggrave à vue d'œil. La malade est prise de diarrhées intenses.

Aussi décide-t-on d'arrêter momentanément le traitement à l'insuline ; ce qui amène tout de suite une rétrocession de tous les accidents survenus, notamment la diminution des œdèmes, du poids, la disparition de l'érythème. Par contre le diabète redevient assez inquiétant : la glycosurie (90 gr.) monte rapidement, l'acétonurie s'accroît.

On reprend d'urgence le traitement insulinién sans que pour cela les symptômes diabétiques s'améliorent beaucoup. D'un autre côté, tout le cortège des accidents protéiniques réapparaît : les œdèmes, l'urticaire, le prurit. On essaie, mais sans succès, de diminuer la sensibilité de la malade, en lui faisant des injections répétées de petites doses d'insuline. L'urticaire, les œdèmes persistent.

La malade fait entre temps une rougeole, durant laquelle on abandonne l'insulinothérapie : cette suppression du traitement a pour effet immédiat l'accentuation rapide de tous les symptômes du diabète. La glycosurie monte plus haut qu'au début de

la maladie (150 gr.), l'acidose prend aussi des proportions inquiétantes. De plus la malade est atteinte de bronchite forte.

Sans attendre la fin de la rougeole, on reprend les injections d'insuline qui, cependant, ne donnent pas des résultats très encourageants : l'acidose persiste, la glycosurie se maintient aux environs de 60 gr. On change de préparation insulinique, ce qui amène une amélioration marquée, un abaissement de la glycosurie jusqu'à 20 gr.

Mais en même temps les réactions cutanées s'aggravent. On observe d'abord des phénomènes locaux, un placard érysipélateux induré, empâté, chaud, douloureux, marqué surtout 2 heures après l'injection.

D'autre part se montrent des réactions généralisées : érythème très vif, légèrement squameux avec œdème douloureux, occupant la face, le thorax, l'abdomen et la racine des membres. Sur cette érythrodermie généralisée se voient des éruptions disséminées, variables, et plus ou moins durables : urticariennes, scarlatiniformes, aux plis de l'aîne et de l'aisselle, rubéoliformes à l'abdomen, enfin éruptions purpuriques.

En outre, l'état général empire rapidement : la bronchite devient de plus en plus marquée et généralisée ; le pouls est extrêmement rapide et dépressible ; l'anorexie est complète, la soif très violente, le ventre est ballonné ; l'urine contient beaucoup de glycose (80 gr. par litre), de l'albumine, des corps cétoniques en grande quantité et de l'urobiline.

On cesse l'insulinothérapie : le poids retombe, les symptômes cutanés s'amendent, la diurèse redevient normale, mais le diabète et l'acidose deviennent de plus en plus graves. Bientôt la malade tombe dans un état demi-comateux.

On reprend d'urgence l'insuline en essayant de désensibiliser la malade par des injections de quantités minimales subintrantes. Ce n'est qu'à la troisième injection que la malade reprend conscience. Les troubles protéiniques et les œdèmes réapparaissent ; la malade succombe peu après à une escharre sacrée.

En résumé, comme les auteurs le font très justement remarquer, l'insuline ne peut à elle seule être rendue responsable des accidents cutanés survenus au cours du traitement ; les injections préventives antirougeoleuses et antidiphthériques ont certainement joué un rôle énorme sinon prépondérant.

OBSERVATION III

(Geyelin)

Une enfant de 2 ans, diabétique depuis une quinzaine de jours. Comme antécédents personnels : elle a eu des gastroenté-

rites, des abcès sous-cutanés à plusieurs reprises, une otite bilatérale ; la recherche de glycose dans l'urine, pratiquée au cours de ces maladies fut toujours négative. Finalement, à l'occasion d'une nouvelle suppuration cutanée accompagnée d'une altération grave de l'état général, on lui trouve de la glycosurie.

A l'examen objectif l'enfant est pâle, légèrement oedématisée ; la glycémie est de 2,5 ‰. Pendant les 10 premiers jours, sa tolérance alimentaire déjà faible (25 gr. d'hydrate de carbone par 24 heures) baisse encore (jusqu'à 5 gr.). Au bout de trois mois de régime son poids était tombé de 11 à 9 $\frac{1}{2}$ kg. malgré l'augmentation de l'oedème. En outre, il y a tendance à l'acidose.

Aussi on commence des injections d'insuline, à doses progressivement croissantes ; l'effet est instantané, le poids augmente, l'acidose baisse ; la tolérance hydrocarbonée remonde rapidement (au bout de 4 mois jusqu'à 55 gr.).

Malheureusement la malade présente, une semaine après le début du traitement, des réactions assez vives aux points des injections de l'insuline : éruption urticarienne, oedèmes, prurit, réactions qui commandent l'arrêt de l'insuline ; mais vu l'augmentation de l'acidose, on recommence l'insulinothérapie en prenant la précaution de désensibiliser la malade par des injections multiples à très faible dose ; les accidents protéiniques n'ont plus reparu.

OBSERVATION IV

(Geylin)

Dans le second cas, il s'agit d'une fillette de 9 ans, malade depuis trois mois. Son anamnèse nous révèle qu'elle a été très nerveuse jusqu'à 7 ans. Puis elle eut une grave gastroentérite avec fort amaigrissement. Il y a 18 mois elle commence à maigrir malgré un bon appétit ; en même temps elle boit beaucoup, urine abondamment ; en un mois elle perd 1 $\frac{1}{2}$ kg. sans qu'on trouve du sucre dans son urine. Mais peu après la glycosurie apparaît et on commence à la tenir au régime. Sa tolérance hydrocarbonée est assez bonne (38 gr.).

Environ 7 mois plus tard, celle-ci baisse notablement : la malade maigrit en dépit de son bon appétit, elle devient irritable. Depuis le début de sa maladie, elle a perdu 4 $\frac{1}{2}$ kg. Vu la diminution de la tolérance aux hydrates de carbone (12 $\frac{1}{2}$ gr.) on commence l'insulinothérapie. La tolérance hydrocarbonée augmente assez promptement (au bout de 9 mois à 120 gr.) malgré une diminution progressive des doses d'insuline.

Comme phénomènes secondaires la malade présente environ

8 jours après le début du traitement une éruption urticarienne avec prurit n'ayant duré qu'un jour.

OBSERVATION V

(Geylin)

Le dernier cas observé par l'auteur concerne un garçon de 9 ans, malade depuis quelques années.

Les symptômes diabétiques s'étant aggravés, il entre enfin à l'hôpital avec une forte acidose : un poids et une tolérance aux hydrates de carbone très basse (10 gr.); sa glycémie est alors à 3,10 ‰. La diète seule n'ayant pas suffi on institue le traitement à l'insuline qui, au bout de 8 jours, donne de très bons résultats. (Tolérance hydrocarbonée à 105 gr.).

Chez ce malade aussi on observe, au cours du traitement insulinique et à trois reprises différentes des troubles protéiniques, tels qu'urticaire et œdème bien prononcés.

Des cutiréactions pratiquées avec différentes préparations insuliniques furent franchement positives.

Après avoir été soumis aux injections de petites doses désensibilisantes, le malade ne présente plus de réactions cutanées aux doses thérapeutiques d'une nouvelle préparation insulinique.

En outre, il faut remarquer que ce malade eut, à différentes reprises, à la suite des injections d'insuline, des chocs d'intensité moyenne avec faiblesse, vertige, nausée, douleur épigastrique et un peu de tremblement. Ces accidents n'eurent aucune suite fâcheuse.

OBSERVATION VI

(Wilder, Boothby, etc.)

Il s'agit d'un homme de 28 ans, avec diabète acidotique prononcé. Deux mois après son entrée à l'hôpital, on commence un traitement à l'insuline à la dose de 15 unités trois fois par jour ; les résultats sont excellents : la glycosurie, la glycémie baissent fortement : la tolérance aux hydrates de carbone augmente.

Un mois après le début du traitement, après avoir laissé le malade quelques jours à la diète seule, on reprend les injections à raison de 30 unités par jour, suivies d'un repas léger. Quelques minutes après l'injection sa face se congestionne, il transpire abondamment et il est pris de nausées, de vomissements et de diarrhée intense, avec des douleurs épigastriques. Le pouls se ralentit, devient faible et mou.

Une heure après le début des accidents, supposant qu'il s'agit de troubles hypoglycémiques, on lui fait une injection de glycose et on lui administre 100 gr. de jus d'orange per os. Ce traite-

ment le soulage. Mais l'examen du sang fait avant l'administration du glucose et du jus d'orange, montra une glycémie normale.

Deux heures après le début des accidents, une éruption urticarienne intense qui envahit les bras, le cou et une partie de la face, établit définitivement la nature anaphylactique des incidents.

OBSERVATION VII

(*Wilder, Boothby, etc.*)

Un garçon de 2 ans, qui avait reçu pendant quelques semaines trois différentes préparations d'insuline, réagit assez vivement lorsqu'on change encore une fois de préparation.

Trois jours après l'injection de l'insuline nouvelle, une éruption urticarienne diffuse, mais fugace apparaît. Le lendemain on revient à une ancienne préparation et les phénomènes locaux disparaissent. Il s'agit probablement dans ce cas d'une sensibilité absolument spécifique pour un médicament de composition particulière ou insuffisamment purifié.

OBSERVATION VIII

(*Wilder, Boothby, etc.*)

Une fillette de 2 ans reçoit pendant une dizaine de jours des doses variables d'insuline. Elle ne réagit pas. Pendant 5 jours on interrompt le traitement. Puis on le reprend avec une préparation différente ; le troisième jour apparaît sur tout le corps une intense réaction urticarienne, durant toute la journée et aggravée le lendemain par une nouvelle injection. On cesse l'insulinothérapie pendant une semaine, puis on institue des injections avec une préparation un peu différente; la réaction est encore plus vive : un erythème diffus envahit tout le corps et s'accompagne de bouffissures de la face, de rougeur des conjonctives. En plus la respiration devient difficile et le pouls est très rapide. Bientôt l'érythème fait place à une éruption papuleuse également diffuse. Malheureusement ces réactions fâcheuses alarmant les parents qui retirent la malade de l'hôpital.

Discussion et conclusions.

Parmi les huit observations rapportées dans ce travail, il convient de faire des réserves sur l'origine des accidents cutanés survenus au cours du traitement insulinique dans le cas de Lereboullet (obs. 2). En effet, comme les auteurs eux-mêmes le font remarquer, les injections préventives des sérums antidiphthériques et antirougeoleux ont certainement joué un rôle énorme sinon prépondérant dans la provocation des accidents. En revanche, les troubles observés chez les sept autres malades ne peuvent être attribués qu'à l'insuline. Ces troubles présentent une analogie frappante avec ce qu'on observe dans la maladie sérique. L'exanthème, qui est un des symptômes prédominants et des plus fréquents dans cette dernière, se retrouve également d'une façon régulière dans les accidents insuliniques.

De même qu'à la suite des injections sériques, l'érythème débute généralement au point d'introduction de l'insuline. Dans certains cas, il reste localisé à l'endroit des piqûres sous forme de placards plus ou moins grands, rouges, indurés et très douloureux ; la douleur est parfois si intense qu'elle oblige d'arrêter le traitement, comme c'était le cas chez notre malade (obs. pers.)

Dans d'autres cas, l'érythème se généralise et simule les éruptions urticariennes, scarlatiniennes, morbillieuses, formes éruptives fréquentes dans la maladie sérique.

L'exanthème est généralement accompagné d'œdème visible et non visible, ce dernier se traduisant par une augmentation du poids

Les réactions cutanées peuvent être précédées de phénomènes généraux, témoin en est l'observation VI : après une réinjection d'insuline faite quelques jours après l'arrêt du traitement, le malade est pris de fortes douleurs épi-

gastriques avec nausées, vomissements, diarrhée, transpirations profuses et forte atonie cardiaque. Il ne s'agissait pas ici de troubles hypoglycémiques, puisque la glycémie examinée à ce moment était normale : l'éruption urticaire qui a suivi ces accidents établit la nature anaphylactique des incidents.

En poussant plus loin la comparaison des troubles sériques et insuliniques, on remarque que dans les observations citées, les auteurs n'ont signalé ni des symptômes constants de la maladie sérique, tels que fièvre et infiltration ganglionnaire, ni l'arthralgie, trouble sérique moins fréquent. Ceci tient peut-être à l'observation insuffisante des troubles anaphylactoïdes insuliniques : dans la plupart des observations, les auteurs ne les signalent en effet qu'en passant. En revanche, chez notre malade, nous avons observé avec les accidents cutanés une élévation fébrile atteignant 38°.

Quant à la période de l'incubation, elle est de 7-8 jours dans trois observations (obs. person.; obs. 3 et 4). Dans le cas 8, les troubles (éruption généralisée) ne surviennent que 18 jours après le début du traitement, à l'occasion de l'administration d'une nouvelle préparation d'insuline.

La qualité de l'insuline paraît jouer un rôle dans la production des troubles en question : chez deux malades (obs. 7 et 8), les troubles surviennent en effet lorsqu'on change de produit. En revanche, chez le malade N 5, les accidents ont lieu avec différentes insulines, pour lesquelles les cuti-réactions positives montrent une hypersensibilité du malade.

Enfin, nous signalons le point important suivant : Dans deux cas, les malades qui n'avaient point réagi à une première série d'injections, présentent des troubles assez accentués à la reprise du traitement, après une interruption d'un certain temps. Il faut admettre ici une hypersensibilité créée par les injections premières; dans la sérothérapie on observe le même phénomène : les réinjections sériques pratiquées à un certain intervalle, produisent des troubles plus rapidement et d'une façon beaucoup plus fréquente.

Ainsi l'analogie parfaite, que nous croyons avoir fait ressortir, entre la maladie sérique et certains troubles insuliniques (les troubles hypoglycémiques et l'œdème ne rentrent pas dans les cadres de ce travail) nous amène à conclure que ces derniers sont de nature anaphylactoïde, plus précisément de nature protéinique, l'insuline étant un extrait organique.

Tout en étant bénins, ces troubles sont cependant fort désagréables aux malades et on se voit parfois obligé d'interrompre le traitement (obs. pers.; obs. 3). Aussi il est tout indiqué, avant d'instituer l'insulinothérapie, de s'entourer des précautions susceptibles de prévenir les accidents protéiniques. Dans cet ordre d'idées, nous signalons la cuti-réaction à l'insuline, capable de nous renseigner sur la sensibilité individuelle vis-à-vis du produit. Dans les cas où la cuti-réaction est positive, il est utile de tenter la désensibilisation. Les résultats obtenus chez les malades 3 et 5 avec la pratique des injections préventives de petites doses désensibilisantes sont fort encourageants ; cette pratique mérite donc d'être suivie.

Bibliographie.

- Achard.* — A propos de l'action de l'extrait pancréatique dans le diabète. Presse médicale 1923, p. 324.
- Allen and Sherril.* — Clinical Observations with Insulin. The use of Insulin in diabetic treatment. Journal of Metabolic Research 1922, p. 803.
- Apert.* — Diabètes infantiles traités avec succès par l'insuline. Société des hôpitaux de Paris, nov. 1923.
- Banting, Best, Collip, Campbell and Fletcher.* — Pancreatic extracts in the treatment of the diabetes mellitus. Can. medical association Journal 1922, p. 141.
- Banting, Campbell and Fletcher.* — Further clinical experience with Insulin in the treatment of diabetes mellitus. Brit. med. Journal of metabolic Research 1922, vol. II, p. 605.
- Besredka.* — Anaphylaxie et antianaphylaxie.
- Campbell.* — Ketosis, acidosis and coma treatment by Insulin. Journal of metabolic Research 1922, vol. II, p. 605.
- Fitz, Murphy and Grant.* — The effect of Insulin on the metabolism of diabetes. Journal of metabolic Research, vol. II, p. 753.
- Fletcher and Campbell.* — The blood sugar following Insulin administration and the symptomcomplex hypoglycemia. Journal of metabolic Research, vol. II, p. 637.
- Forschbach.* — Versuche zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Pankreashormon. Deutsche medizinische Wochenschrift, n° 39, 1923, p. 2053.
- Geyelin, Harrop, Murray and Corwm.* — The use of Insulin in juvenil diabetes. Journal of metabolic Research 1922, vol. II, p. 767.
- Gigon.* — Diabetes und Insulintherapie. Schweiz. med. Wochenschrift 1923, n° 38, p. 882.
- Grafe.* — Ueber die praktische und theorische Bedeutung des Insulins. Deutsche med. Wochenschrift 1923, n° 35, p. 1141.
- Guggenheim.* — Die Werwendung von Pankreas Extrakten bei Diabetes Mellitus. Schweiz. mediz. Wochenschrift 1923, n° 35, p. 819.

- Joslin, Gray and Root.* — Insulin in Hospital and Home. Journ. of metab. Research 1922, vol. II, p. 651.
- Labbé, Nepveux et Lambru.* — Le traitement du diabète par l'Insuline. Presse médicale, 1923, n° 94, p. 986.
- Lereboullet, Lelong et Frossard.* — Un cas de diabète infantile traité par l'Insuline avec accidents cutanés graves ; l'erythrodermie œdémateuse insuliniennne. Bulletin des mémoires de la Soc. des hôpitaux de Paris 1924, p. 1184.
- Lœffler.* — Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. Schw. med. Wochschr. 1923, n° 39, p. 901.
- MacLeod.* — Insulin and diabetes. A general statement of the physiological and therapeutic effects of Insulin. British med. Journal 1923, n° 3327, p. 833.
- Minkowski.* — Zur Insulinbehandlung. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1923, n° 34, p. 1107.
- Richet.* — L'anaphylaxie.
- Sahli.* — Prolegomena zur Einführung der Insulintherapie des Diabetes mellitus. Schw. med. Wochenschrift. 1923, n° 35, p. 813.
- Wilder, Boothby, Baborka, Kitchen and Adams.* — Clinical observations on Insulin. Journal of metabolic. Research 1922, vol. II, p. 701.
- Williams.* — A clinical study of the effects of Insulin in severe diabetes. Journal of metabolic Research 1922, vol. II, p. 729.
- Winter and Smith.* On a possible mode of causation of diabetes mellitus. British med. Journal 1923, n° 3236, p. 12.
- Woodyatt.* — The clinical use of Insulin. Journal of metab. Research 1922, p. 7931.
- Zuelzer, Dohrn und Marxer.* — Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Deutsche med. Wochenschrift 1908, p. 1380.

